# Produits de nettoyage de l'intestin contenant du phosphate de sodium – risque pour le rein?

Stefan Russmann[a], Thomas Szeless[a], Andreas Bock[b], Gerd A. Kullak-Ublick[a]

[a] Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich, [b] Abteilung für Nephrologie, Kantonsspital Aarau

## Quintessence

- Dans plusieurs cas bien documentés, une insuffisance rénale aiguë, réversible, mais quelquefois aussi irréversible, avec concrétions rénales de phosphate de calcium, s'est manifestée après administration de produits de nettoyage de l'intestin contenant du phosphate de sodium (par ex. Colophos®).
- Le phosphate de sodium n'a jamais été incriminé de manière catégorique dans des lésions rénales chez des patients sans insuffisance rénale sous-jacente, pas plus dans les études cliniques randomisées que dans les études épidémiologiques.
- Mais ce sont justement les patients présentant des lésions rénales préexistantes et d'autres facteurs de risque, dont ces études n'ont pas suffisamment tenu compte, qui ont probablement un risque accru d'atteinte rénale sous l'effet du phosphate de sodium.
- Recommandations pratiques:

1. Examen de routine de la fonction rénale par mesure de la filtration glomérulaire (GFR) avant de prescrire des produits de nettoyage intestinal contenant du phosphate de sodium.
2. Lors de l'emploi de phosphate de sodium, veiller absolument à ce que l'hydratation soit suffisante: pour chaque flacon de 90 ml de Colophos® boire 2 litres de liquide.
3. Chez les patients déjà en insuffisance rénale (GFR <60 ml/min) et en présence d'autres facteurs de risque (insuffisance cardiaque, traitement par inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'AT2 et diurétiques, déshydratation et troubles électrolytiques, âge avancé), renoncer au phosphate de sodium en le substituant par des produits de nettoyage intestinal contenant du polyéthylène glycol (par ex. Cololyt®).

## Summary

### Bowel preparations containing Sodium phosphate – a risk for renal damage?

- *There are several well-documented cases of acute irreversible renal failure involving renal calcium phosphate deposits after the use of bowel preparations containing sodium phosphate (e.g., Colophos®).*
- *Neither randomised clinical nor epidemiological studies have established an association between sodium phosphate use and renal damage in patients without preexisting renal dysfunction.*
- *However, it is likely that patients with preexisting renal dysfunction and other risk factors were not sufficiently represented and analysed in these studies, and may be at increased risk of (further) renal damage through sodium phosphate.*
- *Recommendations for clinical practice:*

1. *Routine determination of renal function through GFR estimation before prescription of bowel cleansing preparations containing sodium phosphate.*

Les produits de nettoyage de l'intestin contenant du phosphate de sodium (NaP) sont très souvent de première intention pour la préparation aux coloscopies, examens radiologiques avec produits de contraste et interventions chirurgicales. De nombreux cas d'insuffisance rénale aiguë peu après l'absorption de NaP ont été signalés ces dernières années. Nous présentons ci-dessous les connaissances actuelles de rapports de cas, d'études cliniques et épidémiologiques sur ce sujet pour en donner des recommandations concrètes pour la pratique clinique.

## Casuistique

L'un des premiers cas décrits avec résultats histologiques date de 2003 [1]. Une insuffisance rénale aiguë a été diagnostiquée chez une patiente de 71 ans, 2 semaines après la prise de NaP. Sa créatininémie a grimpé de 88 à 398 µmol/l. Un an plus tard, son insuffisance rénale n'est restée que partiellement réversible, avec une créatinine à 150 µmol/l. A la biopsie rénale, des concrétions cristallines intratubulaires de phosphate de calcium ont été frappantes, ce qui fait que ce cas a donné naissance au terme de «néphropathie phosphatique aiguë». De nombreux cas semblables ont été publiés par la suite, dont notamment d'importantes séries [2, 3]. Pratiquement tous ces patients avaient plus de 70 ans et/ou avaient déjà des néphropathies et/ou maladies concomitantes susceptibles de perturber l'équilibre hydroélectrolytique, ou prenaient des inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'AT2 ou diurétiques. Des insuffisances rénales sous-jacentes n'ont manifestement pas toujours été diagnostiquées, sur la base de la créatininémie uniquement et pas sur le calcul de la GFR. Dans le cas cité, la créatininémie de 88 µmol/l ne correspondait qu'à une MDRD-GFR de 58 ml/min/1,73 m². Dans quelques cas aussi, la dose maximale de NaP a été dépassée. La latence entre la prise de NaP et le diagnostic d'insuffisance rénale a varié entre un jour et plusieurs semaines. Mais il est aussi parfaitement possible que dans les cas à «latence longue» une insuffisance rénale se soit déclarée sans symptômes cliniques et que le diagnostic ait été posé avec un certain retard. D'autres patients par contre ont présenté peu après la prise de NaP

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 331 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

2. *If sodium phosphate is administered, sufficient hydration is crucial: 2 L of fluids should be consumed with each 90 ml bottle of Colophos®.*
3. *Sodium phosphate should not be used in patients with preexisting renal dysfunction (GFR <60 ml/min), and in those with other risk factors (heart failure, concomitant use of ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and diuretics, preexisting dehydration and electrolyte disorders, old age). Bowel preparations containing polyethylene glycol (e.g., Cololyt®) should be given to these patients.*

nausée, léthargie, obnubilation, crampes et tétanie, symptômes cliniques compatibles avec des perturbations aiguës de l'équilibre hydro-électrolytique. Dans la plupart des cas, la fonction rénale a récupéré, mais plusieurs cas à évolution irréversible ont également été signalés, comme dans le cas ci-dessus. De nombreuses biopsies rénales ont montré l'image d'une néphrocalcinose.

En Suisse aussi, plusieurs cas comparables et bien documentés ont été rapportés [4]. Mentionnons spécialement un cas de méprise sur l'absorption recommandée de liquide, dans lequel plus aucun liquide n'avait été bu au lieu des 2 litres recommandés après la deuxième dose de NaP; des signes cliniques marqués d'hypertension artérielle ont alors été observés. L'insuffisance rénale grave qui en est résultée a été irréversible. Il est vrai que les rapports de cas ne permettent que rarement de découvrir une relation causale, car d'autres étiologies ne peuvent souvent pas être catégoriquement exclues. Ils ne donnent en outre aucune information certaine pour identifier des facteurs de risque ou calculer l'incidence. Mais tous ces rapports permettent de penser que le NaP peut provoquer dans de rares cas une insuffisance rénale. Ce «signal» a donc été pris très au sérieux par les autorités, les fabricants, les patients et les prescripteurs, ce qui a donné des avertissements sur les éventuels facteurs de risque et les modifications du mode d'emploi recommandé.

## Explications physiopathologiques

Les produits de nettoyage de l'intestin contenant du NaP ont un effet laxatif car la solution de phosphate de sodium fortement hyperosmolaire provoque un afflux rapide de liquide dans l'intestin. Avec leur effet osmotique, 2 flacons de 90 ml de Colophos® attirent plus de 3 litres de liquide dans l'intestin, raison pour laquelle la notice d'emballage recommande de boire 1 à 2 litres de liquide après *chaque* flacon de 90 ml. Faute de quoi, il pourrait se produire une insuffisance prérénale et, secondairement, une baisse de la clairance du phosphate avec augmentation de la phosphatémie. Une proportion variable du NaP est résorbée et provoque un déséquilibre électrolytique de brève durée, et surtout une hyperphosphatémie [5, 6]. Donc en présence de facteurs prédisposants il pourrait y avoir un déplacement de l'équilibre calcium-phosphate avec précipitation intratubulaire de cristaux de phosphate de calcium, typiques de l'image histologique de la néphropathie phosphatique. Un effet tubulotoxique direct de l'hyperphosphatémie a également été spéculé comme pathogenèse [2]. En résumé, les cas rapportés sont appuyés par des considérations physiopathologiques plausibles.

## Etudes cliniques randomisées et épidémiologiques

Les résultats de nombreuses études cliniques sur le NaP, avec plusieurs milliers de patients, semblent contradictoires avec ce qui vient d'être vu, car autant la tolérance que la sécurité du NaP ont été jugées positives [7]. Aucun cas de grave insuffisance rénale irréversible, tels que ceux décrits plus haut, n'a été observé. Un inconvénient des études cliniques, souvent sous-estimé et peut-être particulièrement important dans ce cas précisément, est le fait que les caractéristiques des patients et l'emploi des médicaments ne concordent pas nécessairement avec les conditions de la pratique clinique. Les patients à risque surtout sont souvent sous-représentés dans les études cliniques. Les insuffisants rénaux, ceux souffrant d'autres maladies, très âgés ou traités par inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'AT2 ou diurétiques, sont pratiquement absents des études cliniques avec le NaP ou en ont été exclus d'emblée. Les effets indésirables très rares ne peuvent en outre se présenter de manière statistiquement suffisamment significative que dans de très importants collectifs. Pour un effet indésirable se manifestant chez 1 patient sur 10 000, il faudrait suivre quelque 30 000 patients, ce qui n'est pas réalisable dans les études cliniques.

Dans une telle situation, les études épidémiologiques peuvent apporter une très précieuse contribution à l'évaluation de la sécurité des médicaments, et plusieurs ont examiné le risque d'insuffisance rénale du NaP dans des conditions bien réelles, dont trois études de cohortes qui ont comparé le NaP au polyéthylène glycol (PEG), avec définition des critères et validation ultérieure des cas potentiels sur les dossiers de ces patients [8–10]. Deux de ces études n'ont trouvé aucune association entre NaP et insuffisance rénale [8, 10], et une par contre un risque environ deux fois plus grand [9]. Ces études ont en outre été différentes quant à la définition de leurs critères et leur design général, et il est bien possible que les différences dans leurs résultats en soient en partie la conséquence. Mais les intervalles de confiance à 95% des estimations du risque de ces trois études sont semblables, et ces différences

pourraient également être dues au hasard. Fait intéressant, ces études montrent que les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'AT2 augmentent le risque d'insuffisance rénale après la prise de NaP. Mais les patients déjà en insuffisance rénale ne sont que très peu représentés dans ces trois études. Une nouvelle étude épidémiologique, la première à avoir examiné exclusivement des patients ayant une GFR <60 ml/min, a trouvé un risque d'ascension additionnelle de la créatinine beaucoup plus élevé après NaP qu'après PEG [11].

## Facteurs de risque

En tenant compte de tout ce que disent les descriptions de cas, les considérations physiopathologiques et les études cliniques et épidémiologiques, nous devons partir du principe que les facteurs de risque jouent un rôle déterminant dans l'apparition d'une insuffisance rénale après prise de NaP. Ils figurent maintenant en détail dans les informations scientifiques et notices d'accompagnement. En voici la liste à l'exemple de l'information scientifique suisse sur Colophos®.
*Contre-indications:* insuffisance rénale, hypoperfusion rénale, déséquilibre électrolytique, insuffisance cardiaque grave.
*Facteurs pouvant favoriser une néphrocalcinose:* apport liquidien insuffisant, insuffisance rénale, hypoperfusion rénale, troubles électrolytiques, hypertension artérielle, traitements par diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'AT2 ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, âge >50 ans.
Si ces facteurs de risque jouent un rôle central dans l'atteinte rénale due au NaP, les résultats de deux études épidémiologiques notamment sont particulièrement intéressants, qui ont examiné spécialement les circonstances de l'utilisation du NaP en pratique aux Etats-Unis [10, 11]: 70% des patients ayant pris du NaP n'avaient eu aucun dosage de leur créatinine dans les 60 jours précédents et, sur les 30% restant, 15% avaient une MDRD-GFR inférieure à 60 ml/min, 29% un diagnostic d'insuffisance cardiaque et 41% prenaient depuis peu un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste de l'AT2; 55% étaient sous diurétiques [11]. Il est en outre possible de spéculer qu'une déshydratation, à l'extrême comme dans le cas suisse décrit au début, n'est pas une exception et que c'est peut-être même l'un des plus importants facteurs de risque en pratique courante.

## Analyse finale et recommandations

Les cas impressionnants décrits, avec les résultats des études cliniques et épidémiologiques, pourraient à première vue sembler contradictoires. Il n'est donc pas étonnant que la sécurité du NaP soit controversée. Si nous prenons les derniers résultats des rapports de cas, ceux des études cliniques et épidémiologiques et les considérations physiopathologiques, tout devient alors plausible: le risque de lésions rénales induites par le NaP semble tout au plus minime chez les patients suffisamment bien hydratés. Mais en présence de facteurs de risque, et surtout d'une insuffisance rénale préexistante et d'une déshydratation, le NaP peut provoquer une insuffisance rénale aiguë, et éventuellement irréversible. Cette situation peut être comparée à l'insuffisance rénale aiguë sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS): chez les patients jeunes, l'inhibition des prostaglandines n'est pas importante pour la fonction rénale, et leur profil de sécurité rénale est bon; chez les patients âgés déshydratés, traités en plus par inhibiteurs de l'ECA ou antagonistes de l'AT2 et déjà insuffisants rénaux, le risque d'insuffisance rénale aiguë induite par AINS est par contre accru.
Les plus importantes mesures de prévention des lésions rénales du NaP sont donc l'examen de la fonction rénale par calcul de la GFR *avant* la prescription de NaP chez *tous* les patients, le respect des contre-indications et l'ordre donné aux patients de boire suffisamment. Chez les patients à risque, il faut absolument passer à un produit alternatif contenant du PEG (ou macrogol), comme Cololyt®. Contrairement au NaP, le PEG ne provoque pratiquement aucun trouble hydroélectrolytique. L'important volume des spécialités de PEG prêtes à l'emploi peut, il est vrai, poser un problème et faire que certains patients ne prennent pas toute la quantité requise (avec efficacité atténuée). Ce sont justement ces patients qui ne prendraient pas la quantité de liquide exigée après la prise de NaP et auraient donc un risque accru d'insuffisance rénale et d'autres effets secondaires du NaP.
Le NaP est finalement un parfait exemple de comment la prise de médicaments en pratique est un facteur essentiel qui en détermine la sécurité. Tous les médecins prescripteurs doivent ici profiter de la possibilité de diminuer le risque d'effets indésirables par les mesures citées. Ceux qui utilisent déjà des systèmes électroniques de prescription peuvent ajouter une fonction demandant automatiquement la MDRD-GFR et les autres médicaments que prend le patient avant d'éditer une ordonnance de NaP.

## Remerciements

Nous remercions le Prof. Michael Fried, Zurich, d'avoir bien voulu lire le manuscrit et de nous avoir fait part de ses commentaires et critiques.

Correspondance:
PD Dr Stefan Russmann
Klinik für Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
stefan.russmann@usz.ch

**Références**

1 Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. N Engl J Med. 2003;349(10): 1006–7.
2 Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(1):101–6.
3 Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 2005;16(11):3389–96.
4 Bock A, Stamm B. Unexplained renal failure after colonoscopy: sodium phosphate is dangerous! Swiss Med Wkly. 2006;136(Suppl.154):6S.
5 Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, Grosman B, Gafter U, Chagnac A. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. Arch Intern Med. 2003;163(7):803–8.
6 Caswell M, Thompson WO, Kanapka JA, Galt DJ. The time course and effect on serum electrolytes of oral sodium phosphates solution in healthy male and female volunteers. Can J Clin Pharmacol. 2007;14(3):e260–74.
7 Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy – a meta-analysis. Colorectal Dis. 2006;8(4): 247–58.
8 Brunelli SM, Lewis JD, Gupta M, Latif SM, Weiner MG, Feldman HI. Risk of kidney injury following oral phospho-soda bowel preparations. J Am Soc Nephrol. 2007;18(12): 3199–205.
9 Hurst FP, Bohen EM, Osgard EM, Oliver DK, Das NP, Gao SW, et al. Association of oral sodium phosphate purgative use with acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2007;18(12): 3192–8.
10 Russmann S, Lamerato L, Marfatia A, Motsko SP, Pezzullo JC, Olds G, et al. Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study in patients receiving either oral sodium phosphate or polyethylene glycol. Am J Gastroenterol. 2007;102(12):2655–63.
11 Russmann S, Lamerato L, Motsko SP, Pezzullo JC, Faber MD, Jones JK. In patients with preexisting renal dysfunction oral sodium phosphate is associated with creatinine increase compared to polyethylenglycol. Am J Gastroenterol. 2008; 103(11):2707–16.